

## Opinia nr 77/2019

z dnia 20 września 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego oraz wytycznymi klinicznymi przewlekła białaczka limfocytowa z limfocytów B (CLL) i wnioskowane wskazanie (chłoniak z małych limfocytów B) stanowią jedną jednostkę chorobową. Dlatego też można uznać iż oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym leku Imbruvica.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało różnice istotne statystycznie na korzyść ibrutynibu względem standardowej opieki w zakresie: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, ogólnej odpowiedzi na leczenie, jakości życia. Dodatkowo zgodnie z wynikami badania Huang 2018 wykazano istotną statystycznie przewagę dla terapii ibrutynibem z rytuksymabem względem rytuksymabu w zakresie: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL/SLL jedną z rekomendowanych substancji jest ibrutynib.

## Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: Nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

## Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Chłoniak z małych limfocytów B (ang. *small lymphocytic lymphoma*, SLL) i przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) stanowią jedną jednostkę chorobową. W przypadku chłoniaka, komórki nowotworowe zajmują zazwyczaj węzły chłonne, natomiast w przypadku białaczki pojawiają się we krwi i szpiku kostnym. Może być również zajęta śledziona.

Nie odnaleziono oddzielnych danych epidemiologicznych dotyczących się do SLL. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na CLL (do której są zaliczani pacjenci z SLL) wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata.

Pacjentów z SLL charakteryzuje: limfocytoza krwi obwodowej poniżej  $5 \times 10^9/L$  o immunofenotypie identycznym jak w CLL, obecność limfadenopatii i brak cytopenii wtórnych do zajęcia szpiku kostnego.

Często pierwszym objawem tej choroby jest bezbolesny obrzęk szyi, pod pachami oraz w pachwinach, który jest spowodowany przez powiększone węzły chłonne. Czasami choroba obejmuje więcej niż jedną grupę węzłów chłonnych. Niekiedy u osób chorych występuje brak łaknienia i zmęczenie. Do innych objawów ogólnych (systemowych, przy rozpoznaniu oznaczanych literą B), zalicza się: poty nocne, gorączkę z niewyjaśnionych przyczyn i utratę masy ciała.

Chłoniak z małych limfocytów B jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego.

## Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że u przedmiotowego pacjenta zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem, na podstawie wytycznych klinicznych i opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, uznano, iż alternatywnymi technologiami we wnioskowanym wskazaniu mogą być idelalazyb i wenetoklaks. Obie cząsteczki są zarejestrowane przez EMA m.in. w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii – zgodnie z opinią eksperta klinicznego przewlekła białaczka limfocytowa z limfocytów B (CLL) i wnioskowane wskazanie (chłoniak z małych limfocytów B) stanowią jedną jednostkę chorobową.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ibrutynib jest małocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK.

BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest cząsteczką sygnałową BCR (ang. *B-cell antigen receptor*) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym: MCL (chłoniak z komórek płaszczą), chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL – *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka grudkowego i CLL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Imbruvica jest zarejestrowany do stosowania:

- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą;
- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL – ang. *chronic lymphocytic leukaemia*)
- w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego przewlekła białaczka limfocytowa z limfocytów B (CLL) i wnioskowane wskazanie (chłoniak z małych limfocytów B) stanowią jedną jednostkę chorobową. Dlatego też można uznać iż oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym leku Imbruvica.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Ze względu na fakt, iż oceniane wskazanie jest zbliżone do wskazania ocenianego w ramach wniosku refundacyjnego dotyczącego oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica w ramach programu lekowego B. 92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”, w niniejszym dokumencie przedstawiono informacje pochodzące z wyżej wymienionego wniosku.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zakwalifikowano włączono 2 pierwotne badania z randomizacją dla porównania pośredniego pomiędzy ibrutynibem (IBR) i terapią standardową (SOC), z wykorzystaniem wspólnej grupy referencyjnej ofatumumabu (OFA):

- RESONATE - badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem ofatumumabu; Do badania włączono 391 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 9,4 miesiąca (zakres 0,1-16,6).
- Österborg 2016 - badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ofatumumabu ze stosowaniem terapii standardowej. Do badania włączono 122 osób. Okres obserwacji w badaniu wynosił: grupa OFA: 12 mies.; grupa SOC: 5 mies.

Badania RESONATE i Österborg 2016 były próbami bez zaślepienia, więc w tym zakresie ryzyko błędu systematycznego należy ocenić na wysokie. W pozostałych dokumentach ryzyko oceniono jako niskie lub nieznanne.

Dodatkowo w wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 randomizowane badanie (RCT – ang. *Randomizes clinical trial*) – Huang 2018. Było to badanie open-label 3 fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu (IBR) w populacji wcześniej leczonych pacjentów z CLL/SLL. W badaniu wzięło udział 160 pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła:

- 16,4 miesiąca w ramieniu IBR;
- 4,6 miesiąca w ramieniu RTX.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;

Oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*)
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*)
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*)
- całkowita odpowiedź (CR, ang. *complete response*)
- całkowita odpowiedź z niekompletną regeneracją szpiku kostnego (CRI, ang. *complete remission*)
- częściowa guzkowa odpowiedź na leczenie (nPR, ang. *nodular partial response*)
- częściowa odpowiedź (PR, ang. *partial response*)
- stabilna choroba (SD, ang. *stable disease*)
- progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*).

Punkty końcowe odnosiły się do oceny w przy pomocy następujących skal/kwestionariuszy:

- Skala sprawności WHO/ECOG – ocena sprawności w skali 0-5 gdzie: 0 oznacza sprawność prawidłową, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności, a 5 zgon.
- Kwestionariusz FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) - narzędzie służące do mierzenia jakości życia związanej ze zmęczeniem u pacjentów poddawanych terapii z powodu obecności chorób przewlekłych. Zmęczenie postrzegane jest jako spadek energii, słabość oraz obniżenie aktywności. Każde pytanie oceniane jest w pięciostopniowej skali 0–4. Im większa wartość liczbowa, tym lepsza jakość życia pacjenta.
- Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 - 30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*) - punktowy kwestionariusz, który składa się z kilku części oceniających: ogólny stan zdrowia, stan funkcjonalny; objawy chorobowe; pytania dodatkowe. Każdy z parametrów oceniany jest w skali 0–100. Im większa wartość liczbowa, tym lepsza jakość życia pacjenta.
- Kwestionariusz EORTC QLQ CLL16 - 16 pytań dotyczących oceny objawów związanych z CLL. Kwestionariusz podzielony jest na kilka części dotyczących: zmęczenia, skutków ubocznych leczenia, objawów choroby, zakażeń, aspektów społecznych, przyszłych problemów zdrowotnych. Każdy z parametrów mierzony jest w skali 1–4, a wyniki przeliczane są na ocenę w skali 0–100. Im większa wartość liczbowa, tym gorsza jakość życia pacjenta.
- Kwestionariusz stanu zdrowia HCQ (ang. *Health Change Questionnaire*) - zawiera jedno pytanie, w którym pacjent proszony jest o ocenę ogólnej zmiany w stanie zdrowia od momentu rozpoczęcia badania. Odpowiedzi w kwestionariuszu HCQ uszeregowane są w skali 1–9, gdzie im wyższa wartość, tym pacjent gorzej ocenia swój stan zdrowia. Wynik równy 3 lub mniej wskazuje na poprawę jakości życia pacjenta.

### Skuteczność

Wyniki porównania pośredniego wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji vs. terapia standardowa w zakresie (przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- niższe prawdopodobieństwo zgonu o 75% (HR=0,25; 95%CI: 0,12; 0,52) przy medianie okresu obserwacji 44 mies.
- niższe ryzyko progresji choroby w ocenie badacza o 93% (HR=0,07 [95%CI: 0,04; 0,12) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 44 mies.,

- prawie 5 krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR w ocenie w ocenie badacza, RR=4,79 (95%CI 2,87; 7,99) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 19 mies..

Brak różnic istotnych statystycznie odnotowano dla punktów końcowych:

- Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) /Całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (CRi),
- Zaprzeszania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Kliniczne znaczącą poprawę jakości życia w badaniu RESONATE, ocenianej przy pomocy kwestionariusza FACiT-F w populacji ogólnej, mierzonej od wartości początkowej do 24 tygodnia, zaobserwowano w grupie IBR w porównaniu do ramienia komparatora w obu analizowanych okresach obserwacji 9,4 mies. i 16 mies. Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano w dłuższym horyzoncie czasowym.

Jakość życia badana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 u pacjentów leczonych IBR vs OFA w populacji ogólnej, mierzoną od wartości początkowej do 24 tyg., zaobserwowano w grupie IBR w porównaniu do ramienia OFA w obu analizowanych okresach obserwacji 9,4 mies. i 16 mies., jednak nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy.

Zgodnie z wynikami badania Huang 2018 wykazano istotną statystycznie przewagę dla IBR względem RTX w zakresie:

- Wydłużenia PFS - mediana PFS w ramieniu IBR nie została osiągnięta, natomiast mediana PFS w ramieniu RTX wynosiła 8,34 miesiąca (95%CI: 8,21-9,03 miesiąca) – HR=0,180 (95%CI: 0,105-0,308; p<0,0001). Po 18 miesiącach PFS wystąpił 74% pacjentów z ramienia IBR oraz u 11,9% pacjentów z ramienia RTX;
- Ponad siedmiokrotnie wyższego prawdopodobieństwa uzyskania ORR – RR=7,32 (95%CI: 2,79-19,18; p<0,0001). Odpowiedź całkowita wystąpiła u 3,8% pacjentów z ramienia IBR oraz u 0% pacjentów z ramienia RTX. W ramieniu IBR zmarło 17 (16%) pacjentów, natomiast w ramieniu RTX zmarło 16 (29,6%) pacjentów.

Dodatkowo dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,84 miesiąca (zakres 0,1-26,1 miesiąca), wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS na korzyść IBR względem RTX HR=0,446 (95%CI: 0,221-0,900).

### *Bezpieczeństwo*

W wyniku porównania pośredniego w populacji ogólnej, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Analiza poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IBR oraz SOC.

Zgodnie z najnowszymi wynikami dla badania RESONATE najczęstsze zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia (występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów) były zgodne z wcześniejszymi doniesieniami dotyczącymi stosowania ibrutinibu. Najczęstsze hematologiczne AE stopnia  $\geq 3$  w 41-miesięcznym okresie leczenia obejmowały neutropenię (23%), niedokrwistość (9%) i małopłytkowość (8%). Do najczęstszych  $\geq 3$  hematologicznych zdarzeń niepożądanych należało zapalenie płuc (17%), nadciśnienie tętnicze (8%), zakażenie dróg moczowych (6%), migotanie przedsionków (6%) i biegunka (6%). Podczas długotrwałej obserwacji w ramieniu ibrutinibu, odnotowano duży krwotok u 12 pacjentów (6%). Pierwotne nowotwory złośliwe obejmowały nieczerniakowe nowotwory skóry u 29 pacjentów (15%), nowotwory bez skóry u 12 pacjentów (6%) i czerniak u 1 pacjenta (<1%).

Zgodnie z wynikami badania Huang 2018 najczęściej występującymi w ramieniu IBR zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od stopnia nasilenia były: biegunka, obniżenie liczby płytek krwi, obniżenie

liczby neutrofilii oraz kaszel. Najczęściej występującymi w ramieniu RTX zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od stopnia nasilenia były: obniżenie liczby neutrofilii, obniżenie liczby płytek krwi oraz gorączka.

Zgodnie z ChPL Imbruvica najczęstsze działania niepożądane (ang. *adverse drug reaction* - ADR) to: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg, oddechowych zapalenie zatok, zakażenie skóry, neutropenia, małopłytkowość, ból głowy, krwotok, siniaczenie, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, wysypka, ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, obrzęk obwodowy.

W wyniku wyszukiwania dodatkowych komunikatów dot. bezpieczeństwa na stronie FDA odnaleziono informację z 17.05.2018 r. o potencjalnej hepatotoksyczności ibrutynibu.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

EMA w swoim raporcie oceniającym pozytywnie oceniła relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii ibrutynibem w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (jest to wskazanie rejestracyjne). Wskazano, iż wyniki badań przeprowadzonych we wskazaniu CLL uznano za mające duże znaczenie kliniczne i są spójne we wszystkich podgrupach.

#### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- brak kontrolowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie ibrutynibu ze schematami terapii standardowej. Przeprowadzono porównanie pośrednie, które ze względu na włączone badania charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami. Pomiędzy badaniem dla ibrutynibu i komparatora istnieje duża niejednorodność pod względem wielkości i charakterystyki populacji oraz sposobu oceny odpowiedzi na leczenie (różne podmioty oceniające odpowiedź na leczenie – niezależna komisja, badacz). Populacja w badaniach dla ibrutynibu i komparatorów różniła się w zakresie parametrów służących do oceny profilu ryzyka CLL m.in.: wieku, liczby i rodzaju wcześniejszych terapii oraz obecności zmian cytogenetycznych, np.: delecji 17p i mutacji TP53. Należy podkreślić, iż populacje porównywanych badań charakteryzują się dużą heterogenicznością oraz różnicami w kryteriach włączenia/wyłączenia.
- badania włączone do porównania pośredniego były próbami bez zaślepienia, co może wpływać na uzyskiwane wyniki.
- 85,6% (137 pacjentów) populacji włączonej do badania Huang 2018 było rasy azjatyckiej, natomiast jedynie 13,8% (22 pacjentów) było rasy białej.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Poniżej przedstawiono podsumowanie informacji o efektywności klinicznej idelalazybu oraz wenetoklaksu na podstawie ChPL.

#### Idelalazyb w skojarzeniu z rytuksymabem

Badanie 312-0116 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem fazy 3 u 220 pacjentów z uprzednio leczoną CLL, wymagających leczenia, ale uznawanych za niekwalifikujących się do chemioterapii cytotoksycznej.

Stosowanie idelalazybu+rytuksymab w porównaniu z rytuksymabem wiązało się ze statystycznie istotnym:

- Wydłużeniem przeżycia całkowitego - mediana w ramieniu interwencji nie została osiągnięta, a komparatora wynosiła 20,8 msc.; HR=0,34 (95% CI: 0,19; 0,60);
- Wydłużeniem o 12,9 mies. PFS – mediana w ramieniu interwencji wynosiła 19,4 mies., a komparatora 6,5 mies.; HR=0,15 (95% CI: 0,09; 0,24);
- Prawie dwudziestoosmiokrotnie wyższą szansą uzyskania ORR – OR=27,76 (95% CI: 13,40; 57,49).

W porównaniu z rytuksymabem i placebo, leczenie idelalazybem i rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w samopoczuciu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym, sprawności funkcjonalnej, jak również poprawy w ocenie według określonych dla białaczki podskal funkcjonalnej oceny leczenia nowotworów: białaczka (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*, FACT-LEU) oraz do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w zakresie uczucia lęku, depresji i zwykłych czynności mierzonych według skali EuroQoL Five-Dimensions (EQ-5D).

#### Idelalazyb w skojarzeniu z ofatumumabem

Badanie 312-0119 było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym, prowadzonym w grupach równoległych badaniem fazy 3 u 261 pacjentów z uprzednio leczoną CLL, z mierzalnym powiększeniem węzłów chłonnych, wymagających leczenia, z progresją CLL < 24 miesiące po zakończeniu ostatniej wcześniejszej terapii.

Stosowanie idelalazybu+ofatumumab w porównaniu z ofatumumabem wiązało się ze statystycznie istotnym:

- Wydłużeniem o 8,3 mies. PFS – mediana w ramieniu interwencji wynosiła 16,3 mies., a komparatora 8,0 mies.; HR=0,27 (95% CI: 0,19; 0,39);
- Prawie szesnastokrotnie wyższą szansą uzyskania ORR – OR=15,94 (95% CI: 7,80; 32,58).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego.

Zgodnie z ChPL Zydelig do najczęściej obserwowanych w badaniach klinicznych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia należały: zakażenia (w tym płuc), neutropenia, biegunka i zapalenie okrężnicy, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

#### Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem

Badanie GO28667 (MURANO) było randomizowanym (1:1), wieloośrodkowym badaniem otwartym III fazy oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Venclyxto z rytuksymabem w porównaniu do schematu bendamustyna+rytuksymab (BR) u pacjentów z uprzednio leczoną CLL.

Stosowanie wenetoklasu+rytuksymab w porównaniu z BR wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji – mediana w ramieniu interwencji nie została osiągnięta, a komparatora 17,0 mies.; HR=0,17 (95% CI: 0,11; 0,25).

Zgodnie z ChPL Venclyxto do najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w badaniu leczenia skojarzonego z rytuksymabem były neutropenia, biegunka i zakażenie górnych dróg oddechowych. W badaniach stosowania w monoterapii najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii, biegunka, nudności, niedokrwistość, uczucie zmęczenia oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ( $\geq 2\%$ ) u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem lub w monoterapii były zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna i TLS.

## Ocena konkurencyjności cenowej

Wyliczenia przeprowadzono dla 3 miesięcznej terapii (90 dni), co jest zgodne z przedmiotowym zleceniem. Oprócz danych z przedmiotowego zlecenia, podano także dane dla produktu Imbruvica, który jest aktualnie refundowany.

Koszt i dawkowanie dla ibrutynibu przyjęto zgodnie z danymi wskazanymi w zleceniu. Natomiast w odniesieniu do komparatorów:

- koszt idelalizybu przyjęto zgodny z wnioskiem refundacyjnym;
- koszt wenetoklaksu przyjęto z aktualnego obwieszczenia MZ (koszt za 1 mg wenetoklaksu: 2,52 PLN).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii produktem Imbruvica (ibrutynib) wyniesie ████████ PLN brutto. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ. Koszt 3 miesięcznej terapii technologiami alternatywnymi wyniesie w przypadku leku Zydelig (idelalizyb): ████████ PLN oraz 69,07 tys. PLN w przypadku terapii produktem Venclyxto (wenetoklaks).

Ograniczeniem powyższych wyliczeń stanowi fakt, iż obie potencjalne technologie alternatywne są wskazane do stosowania w skojarzeniu: idelalizyb z rytuksymabem lub ofatumumabem, a wenetoklaks z rytuksymabem. Ze względu na brak odpowiednich danych w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie koszty potencjalnych komparatorów, bez substancji z nimi skojarzonych. Należy mieć na uwadze, że realne koszty terapii z zastosowaniem idelalizybu lub wenetoklaksu mogą być wyższe.

## Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z oszacowaniem eksperta, liczebność populacji docelowej wynosi od 50 do 70 osób rocznie. Uwzględniając powyższe oraz założenie przedstawione w akapicie dotyczącym konkurencyjności cenowej, koszt finansowania ze środków publicznych 3 miesięcznej terapii ocenianą technologią lekową u jednego pacjenta wyniesie: ████████ PLN brutto wg zlecenia oraz 98,21 tys. PLN brutto wg aktualnego obwieszczenia MZ (z 30.08.2019 r.).

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 publikacji różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z CLL/SLL:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTOK) 2013;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów + Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia (PTHiT + PALG-CLL) 2016
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018
- British Society for Haematology (BSH) 2018

Wg wytycznych NCCN z 2015 r. lekiem rekomendowanym w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL/SLL jest ibrutynib. Również najnowsze wytyczne ESMO z 2015 r. rekomendują ibrutynib jako jedną z opcji terapeutycznych w przypadku nawrotu choroby lub braku odpowiedzi na terapię I linii,



natomiast wytyczne BSH z 2015 r. zalecają terapię ibrutynibem w przypadku nawrotu choroby u pacjentów spełniających określone kryteria.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.08.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4434.2019.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: Nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 297/2019 z dnia 16 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) oraz raportu nr OT.422.73.2019 Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: Nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.